МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 001104-170613
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эпитерра

Регистрационный номер:

Торговое название: Эпитерра

Международное непатентованное название (МНН): леветирацетам

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

В 1 таблетке ***250 мг*** содержится: *активное вещество* леветирацетам 250,0 мг; *вспомогательные вещества:* крахмал кукурузный 34,0 мг, повидон (PVP K-30) 8,0 мг, кроскармеллоза натрия 37,0 мг, магния стеарат 3,0 мг; *пленочная оболочка* Опадрай 03F20667 голубой 9,0 мг (гипромеллоза 6 ср (HPMC 2910) 5,63 мг, титана диоксид (E171) 2,27 мг, макрогол-3350 0,56 мг, краситель бриллиантовый голубой (E133) 0,36 мг, индигокармин (E132) 0,18 мг).

В 1 таблетке ***500 мг*** содержится: *активное вещество* леветирацетам 500,0 мг; *вспомогательные вещества:* крахмал кукурузный 68,0 мг, повидон (PVP K-30) 16,0 мг, кроскармеллоза натрия 74,0 мг, магния стеарат 6,0 мг; *пленочная оболочка* Опадрай 03B220001 18,0 мг (гипромеллоза 5 ср (HPMC 2910) 11,52 мг, титана диоксид (E171) 5,2866 мг, макрогол-400 1,08 мг, индигокармин (E132) 0,0054 мг, краситель железа оксид желтый (E172) 0,108 мг).

В 1 таблетке ***1000 мг*** содержится: *активное вещество* леветирацетам 1000,0 мг; *вспомогательные вещества:* крахмал кукурузный 136,0 мг, повидон (PVP K-30) 32,0 мг, кроскармеллоза натрия 148,0 мг, магния стеарат 12,0 мг; *пленочная оболочка* Опадрай 03F18435 белый 36,0 мг (гипромеллоза 6 ср (HPMC 2910) 22,04 мг, титана диоксид (E171) 6,62 мг, макрогол-3350 7,34 мг).

Описание

Дозировка 250 мг. Продолговатые таблетки, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета, с гравировкой «7285» на одной стороне и «9» и «3» с другой стороны, разделенные риской.

Дозировка 500 мг. Продолговатые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с гравировкой «7286» на одной стороне и «9» и «3» с другой стороны, разделенные риской.

Дозировка 1000 мг. Продолговатые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с гравировкой «7493» на одной стороне и «9» и «3» с другой стороны, разделенные риской.

На изломе таблетки белого или почти белого цвета (все дозировки).

Фармакологическая группа: противоэпилептическое средство.

Код АТХ: N03AX14

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Противосудорожный препарат, производное пирролидона (S-энантиомер α-этил-2-оксо-1-пирролидин-ацетамида), по химической структуре отличается от известных противоэпилептических лекарственных средств.

Механизм действия леветирацетама до конца не изучен, но очевидно, что он отличается от механизма действия известных противоэпилептических препаратов. Один из предполагаемых механизмов основан на доказанном связывании с гликопротеином синаптических везикул SV2A, содержащемся в сером веществе головного и спинного мозга. Считается, что таким образом реализуется противосудорожный эффект, который выражен в противодействии гиперсинхронизации нейронной активности. Также леветирацетам воздействует на рецепторы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и глициновые рецепторы, модулируя данные рецепторы через различные эндогенные агенты. Не изменяет нормальную синаптическую передачу, однако подавляет эпилептиформные нейрональные вспышки, индуцированные ГАМК-агонистом бикукуликом, и возбуждение глутаматных рецепторов. Активность леветирацетама подтверждена как при фокальных, так и при генерализованных эпилептических припадках (эпилептиформные проявления, фотопароксизмальная реакция).

Фармакокинетика

Всасывание. После приема внутрь леветирацетам хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Абсорбция полная и носит линейный характер, поэтому концентрация в плазме крови может быть предсказана исходя из применяемой дозы препарата в мг/кг массы тела. Степень абсорбции не зависит от дозы и времени приема пищи. Биодоступность составляет около 100%.

После приема леветирацетама в дозе 1 г максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается через 1,3 ч (увеличивается при одновременном приеме с пищей) и составляет 31 мкг/мл, после повторного приема - 43 мкг/мл.

Распределение. Равновесная концентрация в плазме достигается через двое суток при двукратном приеме леветирацетама. Связь с белками плазмы леветирацетама и его

основного метаболита составляет менее 10%. Объем распределения (V_d) леветирацетама составляет около 0,5-0,7 л/кг.

Метаболизм. Образование первичного фармакологически неактивного метаболита (ucb L057) происходит без участия изоферментов системы цитохрома Р450. Основным путем метаболизма является гидролиз ацетамидной группы. Леветирацетам не влияет на ферментативную активность гепатоцитов.

In vitro, а также в естественных условиях, леветирацетам и его первичный метаболит не подавляли активность систем изоферментов цитохрома Р450 (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 1A2), глюкуронилтрансферазы (UGT1A1 и UGT1A6) и эпоксидгидроксилазы. Кроме того, in vitro леветирацетам не влияет на глюкуронидацию вальпроевой кислоты.

Таким образом, взаимодействие леветерацитами с другими лекарственными препаратами, метаболизирующимися посредством данных изоферментов, маловероятно.

Выведение. У взрослых период полувыведения ($T_{1/2}$) из плазмы крови составляет 7±1 ч и не изменяется в зависимости от дозы, способа применения или повторного приема. Средняя величина клиренса составляет 0,96 мл/мин/кг, 95% дозы выводится почками.

Почечный клиренс леветирацетама и его неактивного метаболита составляет 0,6 мл/мин/кг и 4,2 мл/мин/кг, соответственно.

Фармакокинетика в особых клинических случаях. У пациентов пожилого возраста $T_{1/2}$ увеличивается на 40% и составляет 10-11 ч, что связано со снижением функции почек.

В процессе 4-часового диализа из организма удаляется 51% леветирацетама.

У пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени значимых изменений клиренса леветирацетама не обнаружено. При тяжелых нарушениях функции печени клиренс леветирацетама снижается более чем на 50% из-за сопутствующей почечной недостаточности.

Фармакокинетика леветирацетама у детей носит линейный характер в диапазоне доз от 20 до 60 мг/кг/сутки C_{max} достигается через 0,5-1 ч. $T_{1/2}$ у детей после однократного приема внутрь в дозе 20 мг/кг массы тела составляет 5-6 ч. Общий клиренс леветирацетама у детей примерно на 40% выше, чем у взрослых и находится в прямой зависимости от массы тела.

Показания к применению

Монотерапия

Парциальные припадки со вторичной генерализацией или без таковой у взрослых и детей старше 16 лет при вновь диагностированной эпилепсии.

В составе комплексной терапии

- Парциальные припадки со вторичной генерализацией или без таковой при эпилепсии у взрослых и детей старше 6 лет.
- Миоклонические судороги у взрослых и детей старше 12 лет при ювенильной миоклонической эпилепсии.
- Первично-генерализованные судорожные (тонико-клонические) припадки у взрослых и детей старше 12 лет при идиопатической генерализованной эпилепсии.

Противопоказания

Гиперчувствительность к производным пирролидона, леветирацетаму или другим компонентам препарата; период грудного вскармливания; детский возраст до 16 лет при монотерапии парциальных припадков со вторичной генерализацией или без таковой при вновь диагностированной эпилепсии; детский возраст до 6 лет в составе комплексной терапии парциальных припадков со вторичной генерализацией или без таковой при эпилепсии; детский возраст до 12 лет в составе комплексной терапии миоклонических судорог при ювенильной миоклонической эпилепсии и первично-генерализованных судорожных (тонико-клонических) припадков при идиопатической генерализованной эпилепсии; масса тела менее 25 кг.

С осторожностью

Беременность; тяжелые нарушения функции печени; тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина (КК) менее 50 мл/мин); возраст старше 65 лет; одновременное применение с сульфаниламидами, пробенецидом, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), метотрексатом; депрессия; суицидальное поведение.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Адекватных и строго контролируемых клинических исследований по безопасности применения леветирацетама у беременных женщин не проводилось, поэтому препарат Эпитерра применяют во время беременности, только если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Следует учитывать, что перерывы в проведении противоэпилептической терапии могут привести к ухудшению течения заболевания, что вредно для матери и для плода. Исследования на лабораторных животных показали возможность развития репродуктивной токсичности, исследований фертильности не проводилось.

Леветирацетам выделяется с грудным молоком, поэтому при необходимости применения препарата Эпитерра в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Внутрь, запивая достаточным количеством жидкости, независимо от приема пищи. Суточную дозу разделяют на 2 равные части для приема 2 раза в сутки.

Монотерапия парциальных припадков со вторичной генерализацией или без таковой при вновь диагностированной эпилепсии

Взрослые и дети старше 16 лет. Начальная доза - 500 мг, разделенная на 2 приема (по 250 мг 2 раза в сутки). Через 2 недели терапии в зависимости от индивидуального ответа и переносимости суточная доза может быть увеличена до начальной терапевтической дозы - 1 г (по 500 мг 2 раза в сутки).

Максимальная суточная доза - 3 г по (1,5 г 2 раза в сутки).

В составе комплексной терапии парциальных припадков со вторичной генерализацией или без таковой при эпилепсии

Взрослые. Начальная доза - 1 г, разделенная на 2 приема (по 500 мг 2 раза в сутки). В зависимости от клинической реакции и переносимости суточная доза может быть увеличена до максимальной дозы - 3 г (по 1,5 г 2 раза в сутки).

Дети старше 6 лет. Начальная доза 20 мг/кг массы тела, разделенная на 2 приема (по 10 мг/кг массы тела 2 раза в сутки). В зависимости от клинической реакции и переносимости изменение дозы на 20 мг/кг массы тела может осуществляться каждые 2 недели до достижения рекомендуемой суточной дозы - 60 мг/кг массы тела (по 30 мг/кг массы тела 2 раза в сутки).

В составе комплексной терапии миоклонических судорог при ювенильной миоклонической эпилепсии и первично-генерализованных судорожных (тонико-клонических) припадков при идиопатической генерализованной эпилепсии

Взрослые и дети старше 12 лет с массой тела более 50 кг. Начальная доза 1 г, разделенная на 2 приема (по 500 мг 2 раза в сутки). В зависимости от клинической реакции и переносимости суточная доза может быть увеличена до максимальной дозы - 3 г (по 1,5 г 2 раза в сутки).

Изменение дозы на 500 мг 2 раза в сутки может осуществляться каждые 2-4 недели.

Взрослые и дети старше 12 лет с массой тела менее 50 кг. Следует применять минимальную эффективную дозу.

Начальная доза 20 мг/кг массы тела, разделенная на 2 приема (по 10 мг/кг массы тела 2 раза в сутки). В зависимости от клинической реакции и переносимости изменение дозы на 20 мг/кг массы тела может осуществляться каждые 2 недели до достижения рекомендуемой суточной дозы - 60 мг/кг массы тела (по 30 мг/кг массы тела 2 раза в сутки).

Масса тела	*Начальная доза 10 мг/кг 2 раза в сутки*	*Максимальная доза 30 мг/кг 2 раза в сутки*
25-50 кг	По 125 мг 2 раза в сутки	По 375 мг 2 раза в сутки
Более 50 кг*	По 250 мг 2 раза в сутки	По 750 мг 2 раза в сутки

* Детям с массой тела более 50 кг дозирование осуществляется по схеме для взрослых.

Пациентам пожилого возраста и пациентам с почечной недостаточностью дозу следует корректировать в зависимости от КК.

КК можно рассчитать, исходя из концентрации креатинина в сыворотке, по следующей формуле.

Для мужчин:

$$КК\ (мл/мин) = \frac{[140 - возраст\ (годы)] \times масса\ тела\ (кг)}{72 \times концентрация\ креатинина\ (мг/дл)}$$

Для женщин: полученное значение умножить на 0,85

Почечная недостаточность	*КК (мл/мин)*	*Доза и кратность приема*
Норма	более 80	500-1500 мг 2 раза в сутки
Легкая степень	50-79	500-1000 мг 2 раза в сутки
Средняя степень	30-49	250-750 мг 2 раза в сутки
Тяжелая степень	менее 30	250-500 мг 2 раза в сутки
Терминальная стадия (пациенты, находящиеся на гемодиализе)*	-	500-1000 мг 1 раз в сутки**

* В первый день лечения препаратом Эпитерра рекомендуется прием насыщающей дозы 750 мг.

** После диализа рекомендуется прием дополнительной дозы 250-500 мг.

Пациентам с *нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести* коррекции режима дозирования не требуется. У пациентов с *нарушениями функции печени тяжелой степени* значение КК может не отражать истинной степени нарушения функции почек, поэтому при КК менее 50 мл/мин рекомендуется уменьшение суточной дозы на 50%.

Побочное действие

Частота возникновения побочных эффектов классифицирована в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения: очень часто - не менее 10%; часто - не менее 1%, но менее 10%; нечасто - не менее 0,1%, но менее 1%; редко - не менее 0,01%, но менее 0,1%; очень редко - менее 0,01%, включая единичные случаи. Данных постмаркетинговых исследований недостаточно для оценки частоты возникновения неблагоприятных явлений в популяции.

Со стороны крови и лимфатической системы: нечасто - тромбоцитопения, лейкопения; редко - нейтропения, панцитемия.

Со стороны обмена веществ и питания: часто - анорексия; нечасто - увеличение/снижение массы тела.

Со стороны центральной нервной системы (ЦНС): очень часто - сонливость, головная боль; часто - перепады настроения, эмоциональная лабильность, депрессия, агрессивность, бессонница, нервозность; нечасто - расстройство поведения, озлобленность, тревога, галлюцинации, психотические расстройства, нарушение памяти, суицидальная попытка, навязчивые идеи, амнезия, расстройство тактильной чувствительности, головокружение, головная боль, гиперкинезия, тремор, нарушение равновесия, рассеянность, парестезии; редко - расстройство личности, в том числе нарушение мышления, суицид, гиперкинез, хореоатетоз.

Со стороны органа зрения: нечасто - диплопия, затуманивание зрения.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто - головокружение.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто - кашель.

Со стороны ЖКТ: часто - тошнота, рвота, диарея, боль в животе, диспепсия; редко - панкреатит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто - отклонения лабораторных показателей функции печени от нормы; редко - гепатит, печеночная недостаточность.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто - кожная сыпь; нечасто - экзема, кожный зуд; редко - алопеция (в некоторых случаях проходящая после отмены леветирацетама), токсический эпидермальный некролиз, многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: нечасто - миалгия, мышечная слабость.

Прочие: часто - общая слабость, утомляемость; нечасто - назофарингит, случайная травматизация.

Риск развития анорексии возрастает при одновременном применении леветирацетама и топирамата.

В некоторых случаях после отмены леветирацетама алопеция проходила самостоятельно.

При развитии панцитопении отмечалась супрессия костного мозга.

Наиболее частыми нежелательными реакциями у детей по данным клинических исследований были: рвота, ажитация, перепады настроения, агрессия, эмоциональная лабильность, расстройство поведения, вялость.

Передозировка

Симптомы: сонливость, беспокойство, агрессия, потеря сознания, угнетение дыхания, кома.

Лечение: прием активированного угля и промывание желудка. Специфического антидота для леветирацетама нет. При необходимости проводится симптоматическое лечение (включая поддержание проходимости дыхательных путей) в условиях стационара с использованием гемодиализа (эффективность диализа для леветирацетама - 60%, для первичного метаболита - 74%).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Леветирацетам не взаимодействует с противоэпилептическими препаратами (фенитоин, карбамазепин, вальпроевая кислота, фенобарбитал, ламотриджин, габапентин и примидон), которые в свою очередь не изменяют фармакокинетику леветирацетама.

Леветирацетам в суточной дозе 1 г не изменяет фармакокинетику пероральных контрацептивов этинилэстрадиола и левоноргестрела.

Леветирацетам в суточной дозе 2 г не изменяет фармакокинетику варфарина и дигоксина.

Дигоксин, пероральные контрацептивы и варфарин не влияют на фармакокинетику леветирацетама.

Пробенецид снижает почечный клиренс основного метаболита леветирацетама. Предполагается, что лекарственные препараты, которые выводятся из организма благодаря активной почечной секреции, также способны снижать клиренс метаболита. Влияние леветирацетама на пробенецид и другие лекарственные препараты с аналогичным механизмом выведения (НПВП, сульфаниламиды, метотрексат и т.д.) остается невыясненным.

Данные по взаимодействию леветирацетама с этанолом отсутствуют.

Данных по влиянию антацидов на всасывание леветирацетама выявлено не было.

Особые указания

В случае необходимости прекращения терапии отмену препарата Эпитерра рекомендуется проводить постепенно, уменьшая разовую дозу на 500 мг каждые 2-4 недели. У взрослых с массой тела менее 50 кг рекомендуется уменьшать дозу на 20 мг/кг каждые 2 недели. У детей с массой тела 25 – 50 кг рекомендуеся уменьшать дозу на 10 мг/кг каждые 2 недели.

Применение препарата Эпитерра пациентами с нарушением функции почек может потребовать коррекцию дозы (см. раздел «Способ применения»).

Во время приема препарата Эпитерра могут наблюдаться нарушения со стороны ЦНС, включая сонливость, слабость, усталость, психотические и непсихотические изменения

поведения, особенно в первый месяц терапии. Поэтому в начале лечения за пациентами следует установить особо тщательное наблюдение.

Пациентов следует регулярно обследовать на наличие признаков депрессии, суицидальных и навязчивых идей, вследствие возрастания риска попыток суицида у пациентов, принимающих противоэпилептические средства, в т.ч. препарат Эпитерра.

При наличии признаков депрессии и попытках суицида пациентам и лицам, осуществляющим уход за ними, следует обратиться к специалисту.

Рекомендуется постепенная отмена сопутствующих противосудорожных препаратов в период перевода пациента на прием препарата Эпитерра.

У пациентов с парциальными судорогами во время лечения препаратом наблюдалось незначительное, но статистически значимое снижение показателей красной крови, что не требует активного клинического вмешательства.

Имеющиеся сведения о применении препарата у детей не свидетельствуют о каком-либо его отрицательном влиянии на развитие и половую зрелость. Однако отдаленные последствия лечения на способность детей к обучению, их интеллектуальное развитие, рост, функции эндокринных желез, половое развитие и фертильность остаются неизвестными.

Влияние на способность к управлению транспортом и работу с техникой

В период лечения препаратом Эпитерра необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций в связи с тем, что могут возникнуть нежелательные реакции, такие как сонливость, головокружение, затуманивание зрения.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг, 500 мг, 1000 мг.

По 10 таблеток в блистер из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги.

3, 5 или 6 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25° С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано РУ:

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль

Производитель: Тева Фармацевтические Предприятия Лтд.,

18 Эли Гурвитц Ст. Инд. Зоун., Кфар Саба 44102, Израиль

Адрес для приема претензий: 119049, Москва, ул. Шаболовка, 10, корп. 1

тел.: (495) 644-22-34, факс: (495) 644-22-35/36

Менеджер по регистрации «Тева» «Teva» LLC Е.А. Алексеенко